

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-120323

⑮ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和62年(1987)6月1日

A 61 K 47/00

3 3 8

C-6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全7頁)

⑭ 発明の名称 ヒドロキシプロピルセルロースエーテルを含有する持続放出型組成物

⑯ 特 願 昭61-273046

⑰ 出 願 昭61(1986)11月18日

優先権主張 ⑱ 1985年11月18日 ⑲ 米国(US) ⑳ 799044

㉑ 発 明 者 ダニエル エー. アル アメリカ合衆国, ミシガン 48640, ミッドランド, キャ
ダーマン ンドルステイツクレイン 1900

㉒ 出 願 人 ザ・ダウ・ケミカル・ アメリカ合衆国 ミシガン48640, ミッドランド, アボッ
カンパニー ト・ロード, ダウ・センター 2030

㉓ 代 理 人 弁理士 青 木 朗 外4名

明 細 書

1. 発明の名称

ヒドロキシプロピルセルロースエーテルを
含有する持続放出型組成物

2. 特許請求の範囲

1. 下記の成分:

- (1) 少なくとも1種の活性成分、
- (2) 微粒子サイズのヒドロキシプロピルセル
ロースエーテル、
- (3) 必要により親水性コロイド、および
- (4) 必要により1種またはそれ以上の担体ま
たは賦形剤

を含んでいる固形医薬組成物。

2. 錠剤形である、特許請求の範囲第1項記載
の医薬組成物。

3. 前記セルロースエーテル粒子の少なくとも
50重量多が一100メッシュのスクリーンを通
り抜けることができる、特許請求の範囲第1項記
載の医薬組成物。

4. 前記親水性コロイドが、4~12重量多の

ヒドロキシプロピルセルロース含有、19~30重量多
のメトキシセルロース含有および400~1000.000
cps (4~1,000 g/cm²・s)の2%水溶液粘
度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロ
ースエーテルである、特許請求の範囲第1項記載の
医薬組成物。

5. 前記ヒドロキシプロピルセルロースエー
テルが少なくとも約30重量多の合計重量のヒド
ロキシプロピルセルロースエーテルおよびヒドロキ
シプロピルメチルセルロースエーテルを含んでい
る、特許請求の範囲第4項記載の医薬組成物。

6. 前記ヒドロキシプロピルセルロースエー
テル粒子の少なくとも50重量多が一100メッシ
ュのスクリーンを通り抜けることができ、そして
ヒドロキシプロピルメチルセルロースエーテル粒
子の少なくとも70重量多が一100メッシュの
スクリーンを通り抜けることができる、特許請求
の範囲第5項記載の医薬組成物。

7. 前記ヒドロキシプロピルセルロースエー
テル粒子の少なくとも50重量多が一100メッシ

μのスクリーンを通り抜けることができ、そしてヒドロキシプロピルメチルセルロースエーテル粒子の少なくとも70重量多が一140メッシュμのスクリーンを通り抜けることができる。特許請求の範囲第6項記載の医薬組成物。

8. 前記ヒドロキシプロピルセルロースエーテルが20～80重量多のヒドロキシプロピキシル置換を有している。特許請求の範囲第1項記載の医薬組成物。

9. 前記ヒドロキシプロピルセルロースエーテルの量が5～90重量多である。特許請求の範囲第1項記載の医薬組成物。

10. 前記親水性コロイドの量が5～75重量多である。特許請求の範囲第9項記載の医薬組成物。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、持続放出型の錠剤に、詳細には微粒子サイズの親水性ポリマーセルロースエーテルを含んでいる固形医薬組成物に関する。

ポリマー組成物は、圧縮錠剤のマトリックスベースとして広く使用されてきた。このような錠剤

12重量多のヒドロキシプロピキシル置換および19～25重量多のメトキシル置換を有している。

米国特許第4,369,172号明細書は、9～12多のヒドロキシプロピキシル含量および約

50,000未満の数平均分子量を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースエーテルが最良の持続放出を与えることを開示している。さらに、水およびゲル形成の効果は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの化学組成のためにあまり強調されていない。

セルロースエーテル、例えばMETHOCEL®Kは望ましいポリマーマトリックス組成物である。なぜならば、それは天然に存在するセルロースから誘導されたものであり、そしてさらさらした、容易に圧縮できる粉末だからである。残念なことに、すべてのセルロースエーテルが迅速に水和するというわけではないので、すべてのセルロースエーテルが圧縮錠剤に対して望ましい放出特性を与えるというわけではない。例えば、ヒドロキシプロピルセルロースは顆粒の形で市販されており

は典型的には少なくとも1種の薬剤またはビタミンを含んでおり、この薬剤またはビタミンの系中への放出速度はマトリックスベースによって遅延されまたは制御される。制御された放出型の錠剤が望ましい。なぜならば、このような錠剤は患者に過剰投与することなく1回の適用で長時間持続性の投与をもたらす方法を提供するからである。

典型的には、有効量のポリマーマトリックス組成物が使用される。最小の投与サイズを得るためにまたは良好な圧縮特性を得るために、予定された放出の特徴を与える、できる限り少量のポリマー組成物を用いるのが望ましい。このような適用に対して、適当には高親和性のポリマー組成物が用いられる。このような組成物は迅速に水和して錠剤にゲル層を形成し、この層を介して活性成分が系に放出される。好ましい親水性ポリマー組成物の例は、ザ・ドウ・ケミカル社(The Dow Chemical Company)によってMETHOCEL®K4MおよびK15Mとして販売されているセルロースエーテルである。このセルロースエーテルは4～

入手可能である。このような顆粒は圧縮錠剤に適しておらず、迅速には水和しない。

錠剤の性能に影響を与えるさらに別の要因は、使用される活性成分の化学的特性である。ある種のポリマーは所定の活性成分に対して有利に使用され得るが、他の活性成分に対してはそうではない。活性成分の水溶性の程度、分子量および水和したポリマーゲル層における拡散係数は臨界的であることがある。

医薬組成物、例えば、とりわけ錠剤における使用に対して十分な放出特性を与える追加のセルロースエーテルポリマーマトリックス材料を得ることが望ましい。

本発明は、下記の成分：

- (1) 少なくとも1種の活性成分、
- (2) 微粒子サイズのヒドロキシプロピルセルロースエーテル、
- (3) 必要により親水性コロイド、および
- (4) 必要により1種またはそれ以上の担体または賦形剤

を含んでいる固形の医薬組成物を提供するものである。

本組成物は、有効量の粉末形の活性成分を機械的に有効量の微粒子サイズのヒドロキシプロピルセルロースエーテルと均質混合することによって調製される。セルロースエーテルは粉末の形である。存在する場合に、任意の成分も好ましくは粉末として添加される。この均質混合物を圧縮条件に付して固形の錠剤を形成する。このセルロースエーテル組成物は十分に微細であるので、この固形錠剤からの活性成分の放出は、化学的には同一だが粗粒子サイズのヒドロキシプロピルセルロースエーテル組成物を用いて製造された錠剤と比較して、37℃の水性酸性環境に接触した後より長く遅延される。

本発明は、持続放出特性を示しそして必要により担体および賦形剤も有しているセルロースエーテルと共に少なくとも1回の治療上の活性成分を有している固形の医薬組成物を提供するのに有用である。

は、水性環境と接触した後HPCが迅速に水和してゲル層を形成する場合に十分なものである。かかる程度は変化し得るが、ゲル層を形成するのに十分な任意の大きさを使用することができ、その大きさは典型的には少なくとも約50重量%の粒子が-100メッシュのスクリーンを通り抜けることができるならば十分であり、好ましくは少なくとも約70重量%の粒子が-100メッシュのスクリーンを通り抜けることができるならば十分である。

セルロースエーテルは、本発明の目的に対して、それがHPC NFグレードとして定義されると同じヒドロキシプロピル置換を有しそして微粒子サイズの組成物の粘度の約50%以内の2%水溶液粘度を有する場合、化学的に同一である。セルロースエーテルは、粒度分布が微粒子サイズのセルロースエーテルより大きな粒子を重量でより多量に有している場合、粗いものである。

セルロースエーテルは実質的に水溶性である。実質的に水溶性のエーテルは、水の分子中にその

本発明のヒドロキシプロピルセルロースエーテル組成物(HPC)はポリマーを水溶性にするのに十分なヒドロキシプロピル置換を有している。このような量は変化し得るが、国民医薬品集(National Formulary)に記載されているように、典型的には20~80重量%、好ましくは40~80重量%の範囲にある。かかるセルロースエーテルは、酸化プロピレンをアルカリセルロースと反応させることによって製造することができ、ヒドロキシプロピルセルロースエーテルは、ハーカルス(Hercules)から商品名KLUCEL®で、ニッポンソーダ(Nippon Soda)からNISBO HPC®で市販されており容易に入手できる。

本発明のHPCは粉末の形であり、十分に微細な粒径(particle size)を有しているので、固形組成物からの活性成分の放出は、化学的には同一だが粗粒子サイズのHPCを用いて製造された錠剤と比較して、37℃の水性酸性環境に接触した後より長く遅延される。典型的には、かかる粒度

分子を自然に分散させる傾向がある。

機械的に有効量のセルロースエーテルを使用する。このような量は、治療上の活性成分の放出を遅延させるのに十分な量である。好ましくは、使用量は放出を遅延させるのに必要な最少量である。このような量は変化することができ、典型的には錠剤の重量を基準にして5~90重量%、好ましくは5~25重量%、最も好ましくは10~17重量%の範囲にあるが、任意の機械的に有効な量を使用することができる。

固形の医薬組成物は、経口的に投与されて状態に影響を及ぼすことができ、すなわち、例えば、医薬またはビタミンとして用いることができる。活性成分は水溶性または水不溶性の組成物であってよい。水溶性の組成物は水性媒体中でその分子を自然に分散させる組成物であり、そして水不溶性組成物はそのような自然分散を示さない組成物である。適当な水溶性組成物は、例えば、アスピリン、テオフィリン、塩酸ブソイドエフェドリン、アスコルビン酸およびリボフラビン等を含んでい

る。適当な水不溶性組成物は、例えば、ナプロキシエンおよびイブプロフェン等を含んでいる。水溶性組成物はとりわけ本発明のプロセスに有用である。なぜならば、この水溶性組成物はゲル形成の間水和したセルロースエーテルを介して溶解し、拡張する傾向があるからである。

治療上の活性成分は任意の有効投与量で用いられる。このような量は処理されるべき状態に影響を与えるのに十分な量である。この量は使用される特定の活性成分に従って変化し得るが、この変化は当業者者に知られているところである。典型的には、活性成分は圧縮錠剤の約95重量%までの量で使用することができるが、任意の有効な重量%を使用することができる。

必要により、追加の親水性コロイドを本発明のHPCと共に使用することができる。適当な親水性コロイドは水溶性セルロースエーテル、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) である。このような任意の親水性コロイドが微粒子サイズの組成物であることは臨界的なことではな

は、HPMCとHPCとを合した重量%を基にしておよそ30重量%より多い量で使用される。なぜならば、流動性およびそれによる錠剤形成に対する圧縮特性が改善される。

典型的には、錠剤は1錠またはそれ以上の任意の担体または賦形剤、例えば、稀釈剤または賦形剤、結合剤、潤滑剤、崩壊剤および流動化剤 (glidant) を含んでいることができる。稀釈剤または賦形剤は、内部特性 (bulk property) および結合性を与えることができる剤である。適当な稀釈剤または賦形剤の例はラクトース、マンニトール、ショ糖およびコーンスターチ等である。典型的には、このような稀釈剤または賦形剤は組成物中の約80重量%まで、好ましくは約60重量%までの量で使用することができる。結合剤は、錠剤の成分を一箇に結合することができる剤であり、典型的には湿粒法 (wet granulation process) において使用される。適当な結合剤の例は、アラビアゴム、デンプン、ゼラチンおよびポリビニルピロリジノンである。典型的には、こ

い、所定の活性成分についてはそのことが望ましい場合がある。このような組成物について、HPMCが、少なくとも70重量%が-100メッシュのスクリーンを通過抜けることができそして好ましくは約70重量%が-140メッシュのスクリーンを通過抜けることができるのに十分な粒度を有していることが望ましい。HPMC 2208 USPおよびHPMC 2910として表示されるHPMCが好ましい。このようなHPMCは4~12重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース含有および19~30重量%のメトキシセルロース含有を有している。HPMCは100~100,000 cpo (1~1,000 g/cm²) の2%水溶液粘度を示し、そして商品名 METHOCCEL® の下にザ・ダウ・ケミカル社から容易に入手することができる。

任意のHPMCは任意の機能的に有効な量で使用することができる。このような量は変化することができ、典型的にはポリマー混合物の5~75重量%の範囲であり、HPCと組み合わせて錠剤の90重量%までの範囲にある。好ましくは、HPC

のような結合剤は3~8重量%で使用される。潤滑剤は、ダイの壁面またはパンチのフェースへの付着を防止することができる剤である。適当な潤滑剤の例は、ステアリン酸マグネシウムおよびステアリン酸等である。典型的には、このような潤滑剤は0.5~3.0重量%の量で使用される。崩壊剤は、適当な時間に錠剤を崩壊させることができる剤である。適当な崩壊剤の例は、コーンスターチ、グアーズム、ポテトスターチおよびアルギン酸等である。流動化剤は、粉末の流動性を促進し得る組成物である。適当な流動化剤の例はヒュームドシリカである。典型的には、このような流動化剤は0.1~3.0重量%の量で使用される。

活性成分、セルロースエーテルおよび任意の成分を粉末の形で一箇に均一に混合して均質混合物を与える。次いで、この混合物を圧縮して固形の錠剤を与える。圧縮前、混合物を湿粒法または乾粒法に付すことができる。粉末または顆粒状混合物をタブレットプレスのダイに供給し、十分な圧力をかけて固形の錠剤を形成する。このような圧

力は変化することができ、典型的には1,000～6,000 psi (6.9～41.4 MPa)力、好ましくは約2,000 psi (13.8 MPa)力の範囲にある。固形の錠剤は、典型的に、通常の貯蔵および投与条件下でその形を保持することができる。錠剤は投与後もその固形性を維持し、拡散および浸食によって活性組成物の持続放出を提供する。

有利には、医薬組成物の成分は乾粒法または湿粒法で処理することができる。乾粒法においては、混合物は予備圧縮されそして錠剤化の前に所望の大きさに微粉砕 (mill) される。湿粒法においては、混合物は合せられそしてポリマー結合剤溶液を用いて顆粒に形成され、次いで錠剤化の前に所望の粒度に篩選 (sieve) および/または乾燥される。顆粒化された混合物の大きさは、活性成分の放出速度に対して臨界的なものではない。放出速度は、本発明によれば、顆粒化後のセルロースエーテルの粒度によって影響を受ける。

錠剤は、1種またはそれ以上の治療上の活性成分をヒトに投与するのに適したものである。ヒト

の体内に典型的に存在する水性酸性環境に接触した後、錠剤は徐々に溶解する。典型的には、この酸性環境は唾液によって提供され、それは約37℃である。

本発明の小粒子サイズのセルロースエーテル組成物を用いて製造された固形錠剤は、驚くべきことに、より大きな粒度分布を有する化学的に同一のセルロースエーテル組成物を用いて製造された錠剤に比べてより長時間の放出特性を有している。セルロースエーテル組成物が、少なくとも約50重量百分が100メッシュのスクリーンを過り抜けることができる程十分に小さな粒度を有している場合には、錠剤は典型的には、50重量百分が100メッシュのスクリーンを過り抜けることができる粒度を有する化学的に同一のセルロースエーテル組成物を用いて製造された錠剤に比べて、活性成分を放出するのに少なくとも1時間、好ましくは少なくとも2時間、そしてより好ましくは少なくとも4時間より長い時間を要する。

以下の例は説明のためにだけ述べるものであり、

本発明の範囲を限定しようとするものではない。

例1

HPCの2つの試料の粒度分布を測定し、この結果を表Aに与える。

篩サイズ	保持された重量%	
	HPC-1	HPC C-1*
60	28.19	56.85
80	12.09	15.93
100	9.26	6.06
140	3.92	8.80
200	4.67	5.31
325	31.36	4.81
Pass	10.51	2.24

* 本発明の例ではない。

錠剤を、表AのHPCの試料を用いて製造する。組成は以下の通りである：

68.3gのラクトースF80 F10® [ファーマスト・マッケンソン (Faromest McKesson)]

16.0gの塩酸ブソイドエフェドリン

15gのHPCポリマー

0.7gのステアリン酸マグネシウム

錠剤は750mgであり、1/2インチ (1.3 cm) の楕円凹パンテを用いて3,000 psi (20.7 MPa) で圧縮する。錠剤を、USP和形溶解装置を100 rpmで用いて37℃の0.1 N HCl溶液中に溶解させる。時間にわたって溶解した量を表Bに示す。

時間 (h ; 時間)	溶解した量 (%)	
	HPC-1	HPC C-1*
0	0	0
0.5	21	44
1.5	44	96
3.0	64	100
5.0	81	
7.0	94	
9.0	98	
11.0	99	

* 本発明の例ではない。

で圧縮される。錠剤の溶解速度を例1の方法に従って測定し、この結果を以下の表に示す。

(1) 溶液中に溶解した塩酸ブソイドエフェドリンのパーセント

以下余白

本例は、粗粒サイズのHPC(HPC C-1)からの放出と比較して、微粒子サイズ(少なくとも50重量多が一100メッシュのスクリーンを通り抜ける；HPC ϕ 1)のHPCが活性成分に与える遅延放出効果を説明するものである。

例2

錠剤を、例1のHPCをHPMC 2910およびHPMC 2208と組み合わせて用いて製造する。錠剤の組成は以下の通りである：

78多のラクトース、噴霧乾燥されたもの

9多のHPMC

6多のHPC

5多のリボフラビン

2多のステアリン酸

錠剤は1,000mgであり、 $\frac{1}{2}$ インチ(1.3cm)の標準凹パンチを用いて3,000 psi(20.7MPa)

時間 (h:時間)	溶 解 し た 多			
	HPMC 2910 ⁽²⁾ /HPC-1	HPMC 2910 ⁽²⁾ /HPC C-1*	HPMC 2208 ⁽³⁾ /HPC-1	HPMC ⁽³⁾ 2208/HPC C-1*
0	0	0	0	0
0.5	24.6	25.8	12.7	21
1.5	35.8	36.4	19.3	26.4
3.0	46.8	44.7	26.8	39.1
5.0	60.8	93.7	36.6	54.6
7.0	85.8	100	47.2	68.6
9.0	試験停止	--	58.2	試験停止
11.0			97.9	
13.0			100	

* 本発明の例ではない。

(2) 7~12重量多のヒドロキシプロポキシル含量、28~30重量多のメトキシル含量および約4,000 cps(40 g/cm \cdot s)の2多水溶液粘度を有する。

(3) 4~12重量多のヒドロキシプロポキシル含量、19~25重量多のメトキシル含量および約4,000 cps(40 g/cm \cdot s)の2多水溶液粘度を有する。

本例は、公知の持続放出型ポリマーに対して微粒子サイズのHPCが与える好都合を説明するものである。

例3

粗粒子サイズのHPCを微粒子サイズにボールミル処理して、以下の表において粗HPCとこれを比較する。

篩サイズ	保持された重量%	
	HPC-2(微細)	HPC C-2*(粗)
60	20.1	76.3
80	15.6	9.2
100	11.5	3.1
140	30.5	4.5
200	2.9	0.2
<200	19.6	5.1

* 本発明の例ではない。

錠剤は以下の組成に従って製造される：

56.67%のラクトース

16%の塩酸ブゾイドエフェドリン

26.67%のHPC

10.67%のステアリン酸マグネシウム

3種の錠剤を製造する。その1つはHPC C-2*を用い、1つは-100~-140メッシュ部分のHPC-2を用いそして1つは<-200メッシュ部分のHPC-2を用いる。

錠剤の溶解速度は例1の方法に従って測定し、そしてその結果を以下の表に示す。

以下余白

時間 (h:時間)	溶解したパーセント		
	HPC-2 (-100~-140メッシュ)	HPC-2 (<-200メッシュ)	HPC C-2*
0	0	0	0
0.5	25.17	23.4	46.47
1.5	42.7	44.53	90.34
3.0	61.1	63.96	97.7
5.0	76.5	81.73	100
7.0	88.2	91.7	
9.0	94.7	97.3	
11.0	98.7	100	
13.0	100	--	

* 本発明の例ではない。